

Update Migräneprophylaxe: Metaanalyse bestätigt Erfolg der CGRP-Rezeptoren

Das zunehmende Wissen über die Pathomechanismen der Migräne führte zur Entwicklung kausaler Therapien mit Substanzen, die am sogenannten CGRP-Rezeptor ansetzen oder CGRP blockieren, beispielsweise auch monoklonale Antikörper zur Migräneprophylaxe. Eine große Metaanalyse [1] verglich diese mit zwei häufig verwendeten Substanzen (Topiramat und Botulinumtoxin) und bestätigte die gute Effektivität der Antikörper. Viele Betroffene könnten künftig von der bereits zugelassenen Therapie profitieren, gerade wenn andere Medikamente nicht ausreichend wirken oder zu viele Nebenwirkungen haben.

In Deutschland leiden ca. 20 % der Frauen und 8 % der Männer an wiederkehrenden Migräneattacken [2]. Die Folgen dieser chronischen, neurovaskulären Erkrankung betreffen viele Bereiche des täglichen Lebens: Migräne ist nicht nur eine der häufigsten Ursachen für Krankschreibungen am Arbeitsplatz, sondern sie kann insbesondere das Familien-, aber auch das gesellschaftliche Leben stark einschränken. Unterschieden wird zwischen episodischer Migräne (≤ 14 Kopfschmerztage/Monat) und chronischer Migräne (> 14 Tage/Monat). Die Akuttherapie erfolgt oral mit sogenannten nichtsteroidalen Analgetika, darunter freiverkäufliche Schmerzmittel wie z.B. ACC, Diclofenac oder Ibuprofen, bei Nichtansprechen mit sogenannten Triptanen (Migränemedikamenten), ggf. kombiniert mit Medikamenten, die gegen Übelkeit und Erbrechen wirken (sogenannte Antiemetika). Bei zu häufigen Attacken wird eine Prophylaxe empfohlen, bislang beispielsweise mit Betablockern, Kalziumantagonisten wie Flunarizin, Valproat, Amitriptylin oder Topiramat. Bei chronischer Migräne sind Topiramat oder Botulinumtoxin Typ A am wirksamsten. Zu den Nachteilen oraler Substanzen gehören, dass die Einnahme oft vergessen wird, sowie die relativ häufigen Nebenwirkungen, die eine schlechte Therapietreue begünstigen [3].

Einer der größten Fortschritte in der Migränerforschung der letzten Jahrzehnte war die Entdeckung, dass das Neuropeptid CGRP („Calcitonin Gene related Peptide“) bei der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle spielt [4]. CGRP wird bei Migräneattacken von Nervenzellen freigesetzt und wirkt gefäßerweiternd (vasodilatatorisch) sowie entzündungsfördernd (inflammatorisch). Bei chronischer Migräne ist der CGRP-Wert im Blut erhöht. Die Erforschung des Mechanismus des CGRP bei der Migräne führte zur Entwicklung der CGRP-Rezeptor-Antagonisten, der neuen Substanzklasse der Gepante, sogenannte „small molecules“, die oral zur Akutbehandlung und Prävention der Migräne geeignet sind. Gepante blockieren den CGRP-Rezeptor, so dass CGRP nicht mehr an Blutgefäßen „andocken“ und Symptome auslösen kann. Speziell für die Migräneprophylaxe wurden außerdem monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor entwickelt, die sich in großen placebokontrollierten Studien sowohl als wirksam als auch verträglich erwiesen [5, 6]. Die Besonderheit, dass monoklonale Antikörper nur intravenös oder subkutan (monatlich) verabreicht werden können, ist insofern von Vorteil, da die Einnahme nicht vergessen werden kann [3].

Eine große Metaanalyse [1] aus Innsbruck verglich nun die Wirksamkeit der drei am häufigsten verschriebenen migräneprophylaktischen Medikamente, Topiramat, Botulinumtoxin Typ A und monoklonale CGRP-Antikörper. Dabei wurden placebokontrollierte, randomisierte Studien bis März 2020 einbezogen, die Ansprechraten von mindestens 50% berichteten. Diese war definiert als der Anteil der Teilnehmenden, die berichteten, dass sich die Häufigkeit der Migräneattacken bzw. der

mittleren Zahl monatlicher Migränetage mindestens halbiert hatte. Ausgeschlossen wurden Studien, die keine Angaben zu den Ansprechraten machten, in denen die Medikamenten-Allokation unklar oder die Studienqualität insgesamt unzureichend war. Das primäre Outcome der Metaanalyse waren Ansprechraten von 50% oder mehr. Die „odds ratios“ (ORs) wurden gepoolt berechnet. Von 6.552 identifizierten Publikationen waren entsprechend den Einschlusskriterien schließlich 32 für die Metaanalyse geeignet. Studien zu monoklonalen Antikörpern (Eptinezumab, Erenumab, Fremenezumab und Galcanezumab) umfassten insgesamt 13.302 Patientinnen und Patienten; hier lag die gepoolte OR gegenüber Placebo für eine 50%-Response-Rate bei 2,3.

Die Ergebnisse: Topiramat erhielten 1.989 Teilnehmende und das Medikament erwies sich als noch etwas effektiver als die Antikörper (OR 2,7). Botulinumtoxin Typ A (2.472 Teilnehmende) hingegen war vermeintlich nur halb so wirksam (OR 1,28). Dies lag wahrscheinlich daran, dass auch Studien mit Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne berücksichtigt wurden, obwohl Botulinumtoxin A nur bei chronischer Migräne wirksam ist. Die Abbruchrate bei den Studienteilnehmenden betrug bei monoklonalen Antikörpern 5,1%, bei Topiramat 29,9% und bei Botox 3,4%.

„Topiramat zeigte zwar rein zahlenmäßig die größte Effektivität, hatte aber mit fast 30% auch die bei Weitem höchste Rate an Therapieabbrüchen“, kommentiert Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen, Pressesprecher der DGN. „Betrachtet man das Nutzen-Risiko-Profil, schneiden die monoklonalen Antikörper am besten ab, die derzeit aber nur bei Therapieresistenz gegenüber den anderen verfügbaren Therapien vergütet werden.“

Gleichzeitig betont der Experte die Bedeutung der nicht-medikamentösen, multidisziplinären Verfahren in der Migräneprophylaxe, die auch Eingang in die Leitlinien gefunden haben. Besonders geeignet seien beispielsweise die kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungstechniken, Biofeedback, Stressmanagement sowie regelmäßige sportliche Betätigung.

Literatur

- [1] Frank F, Ulmer H, Sidoroff V et al. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2021 Oct; 41 (11-12): 1222-1239 doi: 10.1177/03331024211018137. Epub 2021 Jun 15.
- [2] <https://dgn.org/leitlinien/ll-030-057-2018-therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene/>
- [3] Diener HC. CGRP-targeted drugs for migraine: still many uncertainties. *Lancet Neurol* 2022 Mar; 21 (3): 209-210 doi: 10.1016/S1474-4422(21)00468-3. Epub 2022 Jan 31.
- [4] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193-196
- [5] VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M et al. Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021; 325: 2357-2369
- [6] Ray JC, Kapoor M, Stark RJ et al. Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 1325-1334